

27.12.95  
130/98

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1994年12月28日

REC'D	15 MAR 1996
WIPO	PCT

出願番号  
Application Number:

平成 6年特許願第327045号

出願人  
Applicant(s):

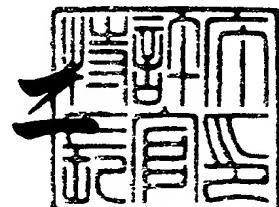
山之内製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1996年 3月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

清川佑



出証番号 出証特平08-3008500

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002593

【提出日】 平成 6年12月28日

【あて先】 特許庁長官 高島 章殿

【国際特許分類】 A61K 31/27 ABJ  
C07C271/06

【発明の名称】 ウレタン誘導体

【請求項の数】 1

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波230

【氏名】 内藤 良

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県北相馬郡守谷町松前台7-9-14

【氏名】 竹内 誠

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波424

【氏名】 早川 昌彦

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県我孫子市つくし野1-2-25 コーポ天子山106

【氏名】 池田 賢

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3-4-8

【氏名】 磯村 八州男

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100089200

【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 小豆沢事業場

【氏名又は名称】 長井 省三

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製薬株式会社特許部

【氏名又は名称】 森田 拓

出願人履歴情報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
氏 名 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-3960-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-3960-5111

【手数料の表示】

【納付方法】 予納

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000142

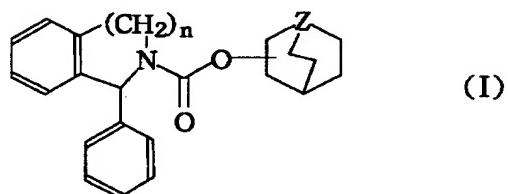
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ウレタン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるウレタン誘導体又はその塩。

【化 1】



(但し、式中の記号は以下の意味を示す。

Z : オキシド化されていてもよい窒素原子又は式  $\geq N^+ - R \cdot Q^-$  で示される基、

R : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基、

Q<sup>-</sup> : 陰イオン、

n : 1 又は 2 )

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、ムスカリ受容体拮抗作用を有するウレタン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、ムスカリ受容体につき研究がなされており、ムスカリ受容体拮抗作用を有する化合物は、気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渴、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少及び頻脈等を引き起こすことが知られている。このムスカリ受容体には、少なくとも3種のサブタイプが存在することが知られている。主にM<sub>1</sub>受容体は脳等に、M<sub>2</sub>受容体は心臓等に、またM<sub>3</sub>受容体は、平滑筋や腺組織に存在する。

## 【0003】

上記ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物については従来より知られているものが多数あるが、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受容体に対して非選択的に拮抗するので、特定の疾患の治療を目的とすることは容易ではなかった。近年、ムスカリン受容体のサブタイプの研究が進み、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受容体に選択的に拮抗する化合物が検討されている（GB-2249093、特開平1-131145号及び特開平3-133980号公報）。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、従来化合物とは化学構造を異にする、優れたムスカリンM<sub>3</sub>受容体親和性を有し、かつムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物を提供することにある。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

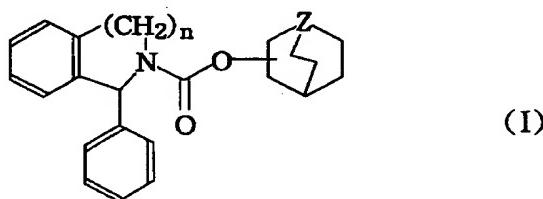
本発明者等は、上記ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物につき、銳意検討した結果、新規なウレタン誘導体を創製し、本発明を完成した。

## 【0006】

すなわち、本発明化合物は、下記一般式（I）で示されるウレタン誘導体又はその塩である。

## 【0007】

## 【化2】



## 【0008】

（但し、式中の記号は以下の意味を示す。

## 【0009】

Z : オキシド化されていてもよい窒素原子又は式  $\text{>N}^+-\text{R}\cdot\text{Q}^-$  で示される基、

R : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基、

n : 1 又は 2)

Zがオキシド化されていてもよい窒素原子又は式  $\text{>N}^+-\text{R}\cdot\text{Q}^-$  で示される

## 【0010】

基である場合、一般式(I)で示される化合物において、キヌクリジン環が三級アミンである化合物(後記式(Ia))又は四級アンモニウム塩である化合物(後記式(Ib))あるいは、キヌクリジン環がN-オキシド( $\text{> N}\rightarrow\text{O}$ )化されている

## 【0011】

化合物(後記式(Ic))を意味する。

## 【0012】

本明細書では、「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。低級アルキル基としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1乃至4のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

## 【0013】

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基等が挙げられる。これらの基のうち、ビニル基、プロペニル基等の炭素数が2乃至3のアルケニル基が好ましい。

## 【0014】

「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。これらの基のうち、エチニル基、プロピニル基等の炭素数が2乃至3のアルキニル基が好ましい。

## 【0015】

四級アンモニウム塩の陰イオンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオンが好ましいが、これらに限られるものではない。例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルメート( $\text{HCOO}^-$ )、アセテート( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ )、プロピオネート、オキサレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンは好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

## 【0016】

本発明化合物(I)は、不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を含むする。

[0017]

本発明化合物（I）には、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げができる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される。

[0018]

(製造法)

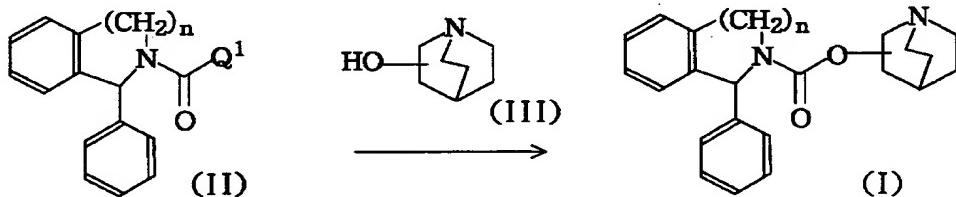
本発明化合物（I）は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

[0019]

## 第1製法

[0020]

【化3】



[0 0 2 1]

(式中、 $Q^1$ は、本反応において有利な脱離基を意味し、nは前記の意味を有する。)

本反応は、一般式(II)で示される化合物とその反応対応量の一般式(III)で示されるヒドロキシ化合物とを不活性溶媒中室温下乃至加温下攪拌することにより行われる。

[0022]

脱離基Q<sup>1</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェノキシ

基、イミダゾリル基等を包含する。

## 【0023】

不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられる。

## 【0024】

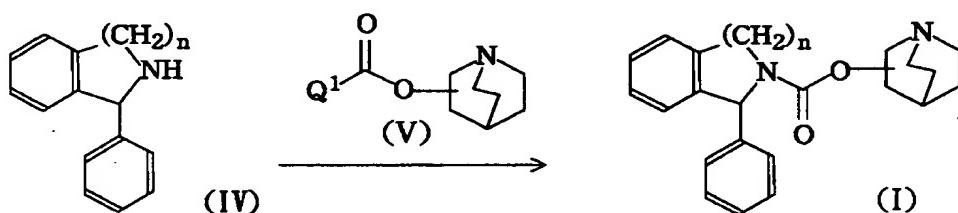
本反応を促進させるために、塩基（例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン等）を添加するのが好ましい。

## 【0025】

## 第2製法

## 【0026】

## 【化4】



## 【0027】

（式中、n 及び Q<sup>1</sup>は前記の意味を有する。）

本反応は一般式（IV）で示される化合物とその反応対応量の一般式（V）とを前記不活性溶媒中、室温乃至加温下攪拌することにより行われる。

## 【0028】

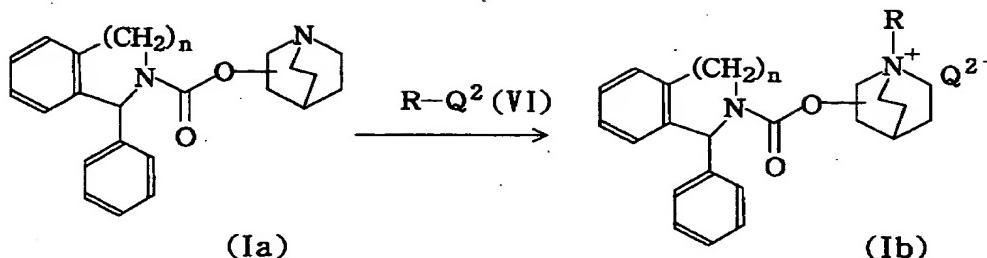
本反応を促進させるために塩基（例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン等）を添加するのが好ましい。

[0029]

第3製法

[0030]

【化5】



[0031]

(式中、 $Q^2$ は本製造法に有利な脱離基、n及びRは前記の通りである。)

$Q^2$ の脱離基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基等を意味する。

[0032]

本発明化合物(Ib)であるキヌクリジニル基の四級アンモニウム塩誘導体は、本発明化合物(Ia)と、一般式(VI)で示されるアルキル化剤とを反応させることにより得られる。

[0 0 3 3]

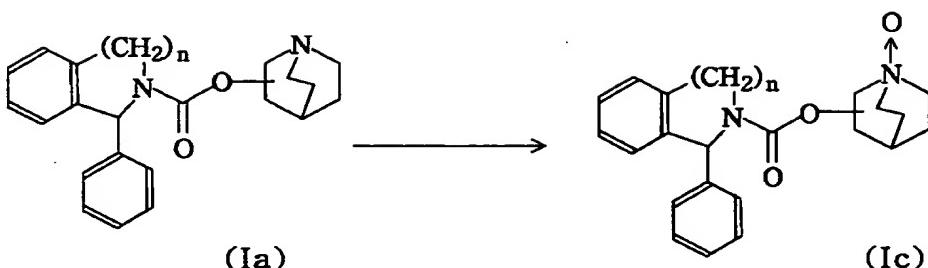
本反応は化合物(Ia)と反応対応量の化合物(VI)とをアセトン、2-ブタノン等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下攪拌しながら行われる。

〔0034〕

## 第4 製法

[0035]

[Fig. 6]



[0036]

(式中、 $n$  は前記の通りである。)

本製造法は、本発明化合物中、キヌクリジン環が三級アミンである化合物(Ia)を酸化することにより、N-オキシド化合物(Ic)を得るものである。

[0037]

本反応は、化合物(Ia)と、その対応量あるいは過剰量の酸化剤を、クロロホルム、ジクロロメタン等の不活性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール、水、又はその混合溶媒中、冷却下乃至室温下、場合により加温下攪拌することにより行われる。

[0038]

酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸等の有機過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素等が挙げられる。

[0039]

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による  
造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留  
去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用  
して行われる。

[0040]

### 【発明の効果】

本発明化合物は、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体親和性を有し、M<sub>3</sub>受容体拮抗薬としてM<sub>3</sub>受容体が関与する種々の疾患、殊に神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不

安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、及び過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾患の予防薬若しくは治療薬として有用である。

## 【0041】

特に、本発明化合物は、心臓等に存在するM<sub>2</sub>受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在するM<sub>3</sub>受容体に対する選択性が高く、心臓等への副作用の少なく、また、口渴等の副作用も少ないM<sub>3</sub>受容体拮抗薬として、特に尿失禁及び頻尿、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、鼻炎、過敏性腸症候群等の予防薬若しくは治療薬として有用性が高い。

## 【0042】

本発明化合物のムスカリンM<sub>3</sub>受容体に対する親和性及び拮抗作用は、以下のムスカリン受容体親和性試験及び拮抗試験により、その有用性が示された。

## 【0043】

## ムスカリン受容体親和性試験

## a. 膜標本の調製

体重200gから350g程度のWistar系雄性ラット（日本SLC）の大脳皮質、心臓および頸下腺を摘出し、5倍容量の100mM 塩化ナトリウム、10mM 塩化マグネシウムを含む20mM HEPESバッファー（pH 7.5、以下HEPESバッファーと略）を加えて氷冷中でホモジナイズした。これをガーゼで濾過した後、50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行い、沈殿をHEPESバッファーに懸濁させ、再び50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行った。この沈殿をHEPESバッファーに懸濁させて-80℃で保存した。以後用時に融解して試験を行った。

## 【0044】

b. ムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験

Doodsらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257, 1987.）を改良して行った。大脳皮質膜標本、[<sup>3</sup>H]-ピレンゼピン（Pirenzepine）および被験化合物を0.5mlのHEPESバッファー中で25℃、45分間インキュベートし

た後、5 ml の HEPES バッファーを加えてガラスフィルター (Whatman GF/B) で吸引濾過し、5 ml の HEPES バッファーで3回フィルターを洗浄した。フィルターに吸着した [<sup>3</sup>H] - ピレンゼピンの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。なお受容体非特異的な結合は、1 μM のアトロピンを添加することによって求めた。本発明化合物のムスカリンM<sub>1</sub>受容体に対する親和性は、Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973) に従って、標識リガンドである [<sup>3</sup>H] - ピレンゼピンの結合を50%抑制する被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) より算出した解離定数 (K<sub>i</sub>) で求めた。

#### 【0045】

##### c. ムスカリンM<sub>2</sub>受容体結合試験

膜標本として心臓膜標本、標識リガンドとして [<sup>3</sup>H] - キヌクリジニルベンジレート (quinuclidinyl benzilate) を用いた他は、上記 b のムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験と同様の方法で行った。

#### 【0046】

##### d. ムスカリンM<sub>3</sub>受容体結合試験

膜標本として頸下腺膜標本、標識リガンドとして [<sup>3</sup>H] - N-メチルスコポラミン (N-methylscopolamine) を用いた他は、上記 b のムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験と同様の方法で行った。

#### 【0047】

上記ムスカリン受容体親和性試験の結果、本発明化合物 (I) は良好なムスカリンM<sub>3</sub>受容体親和性を有し、かつ、M<sub>3</sub>受容体に選択的に結合することが示された。

#### 【0048】

##### ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗試験 (in vivo)

###### a. ラット律動的膀胱収縮に対する作用 (rhythmic contraction)

ウィスター系雄性ラット (140~200 g) をウレタン麻酔 (1.0g/kg s.c.) し、輸尿管を腎臓側で結紮した。尿道カテーテルを膀胱内に留置して、膀胱内に0.5~1 ml の生理食塩水を注入することによって律動的膀胱収縮を惹起し、圧トランスデュサーによって膀胱内圧を測定した。5分間以上の安定した律動

収縮を得た後に、外頸静脈より被験化合物を累積的に投与し、5～10分後における膀胱内圧を測定した。被験化合物投与前の膀胱収縮に対する抑制率を求め、投与前の膀胱収縮を30%抑制する被験化合物の用量をED<sub>30</sub>とした。

## 【0049】

## b. ラット唾液分泌に対する作用 (salivation)

ウイスター系雄性ラット（6週齢）をウレタン（0.8g/kg i.p.）により麻酔した。被験化合物（対照群は溶媒）を投与し、15分後に0.8 μmol/kgのオキソトレモリンを投与した。薬物投与はいずれも大腿静脈より行った。オキソトレモリン投与直後より5分間に分泌する唾液を回収し、その重量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量をID<sub>50</sub>値とした。

## 【0050】

上記ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗試験の結果、本発明化合物はラット律動的膀胱収縮に対し、良好なED<sub>30</sub>値を示した。また、ラット唾液分泌に対して低いID<sub>50</sub>値を示した。

## 【0051】

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

## 【0052】

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静脈注射、筋肉注射等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり、0.05～100mg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001m

g 乃至 10 mg の範囲で 1 日に 1 乃至複数回投与される。

### 【0053】

#### 【実施例】

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例により更に詳細に説明する。

### 【0054】

#### 参考例 1

1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 6. 28 g, トリエチルアミン 3. 34 g のジクロロメタン溶液 130 ml に氷冷下クロロギ酸エチル 3. 1 ml を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を水、1 規定塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下除去することにより、エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート 10. 58 g を淡黄色油状物として得た。

### 【0055】

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1430, 1296, 1230, 1122.

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 29 (3H, t,  $J = 7. 3 \text{ Hz}$ ),  
 2. 75 - 3. 45 (3H, m), 3. 90 - 4. 40 (1H, m),  
 4. 21 (2H, q,  $J = 7. 3 \text{ Hz}$ ), 6. 38 (1H, s),  
 6. 95 - 7. 45 (9H, m).

参考例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

### 【0056】

#### 参考例 2

メチル 1-フェニルイソインドリン-2-カルボキシレート

原料化合物：1-フェニルイソインドリン、クロロギ酸メチル

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1708, 1460, 1376, 1110.

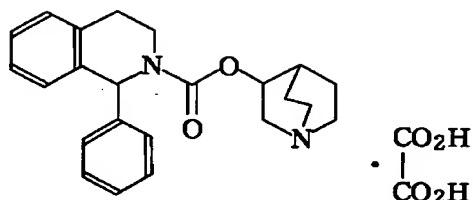
核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 3. 60, 3. 72 (3H, S×2),  
 4. 89, 4. 96 (2H, S×2),  
 5. 94, 6. 03 (1H, S×2),  
 7. 02 (1H, d×2, J = 7. 3 Hz),  
 7. 15 - 7. 35 (8H, m).

## 実施例 1

【0057】

【化7】



【0058】

エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート 0. 70 g, 3-キヌクリジノール 0. 41 g のトルエン溶液 30 ml に水素化ナトリウム (60%) 0. 03 g を加え、140°Cにて生成するエタノールを除きながら 2 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 → クロロホルム/メタノール / 28% アンモニア水 = 10/1/0. 1) で精製することにより 3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート 0. 11 g を黄色油状物として得た。これをエタノール 10 ml に溶解し、シュウ酸 27 mg を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をイソプロパノール-イソプロピルエーテルより再結晶することにより 3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート・シュウ酸塩 0. 08 g を無色結晶として得た。

## 【0059】

融点：122-124℃ (i-PrOH-i-Pr<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

理論値	64.43	6.38	6.01
-----	-------	------	------

実験値	64.25	6.15	5.88
-----	-------	------	------

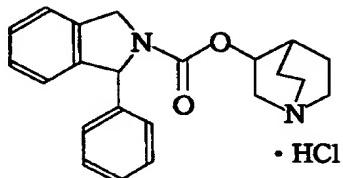
実施例1と同様にして以下の化合物を得た。

## 【0060】

## 実施例2

## 【0061】

## 【化8】



## 【0062】

3-キヌクリジニル 1-フェニルイソインドリン-2-カルボキシレート・

## 塩酸塩

原料化合物：メチル 1-フェニルイソインドリン-2-カルボキシレート

融点：164-165℃ (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C1 · 1.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
--	-------	-------	-------	--------

理論値	63.45	6.90	6.73	8.51
-----	-------	------	------	------

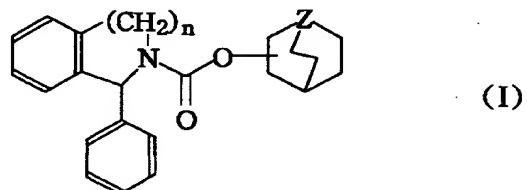
実験値	63.54	6.59	6.76	8.12
-----	-------	------	------	------

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 下記一般式（I）で示されるウレタン誘導体又はその塩。

【化1】



(但し、式中の記号は以下の意味を示す。

Z : オキシド化されていてもよい窒素原子又は式  $\text{N}^+ - \text{R} \cdot \text{Q}^-$  で示される基、

R : 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、

Q<sup>-</sup> : 陰イオン、

n : 1 又は 2 )

【効果】  $M_3$ 受容体拮抗作用を有し、泌尿器疾患、呼吸器疾患又は消化器疾患の予防又は治療に有用である。

【選択図】 なし